AUS DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK HOMBURG/SAAR
Direktor: Professor Dr. med. H. LIMBURG

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNGEN EINER MODIFIZIERTEN SEQUENTIALTHERAPIE IN DER HORMONALEN OVULATIONSHEMMUNG

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Horst Witthöft

Dekan: Professor Dr. G. DHOM
Referent: Professor Dr. G. HEINEN

1969

1970

AUS DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK HOMBURG/SAAR
Direktor: Professor Dr. med. H. LIMBURG

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNGEN EINER MODIFIZIERTEN SEQUENTIALTHERAPIE IN DER HORMONALEN OVULATIONSHEMMUNG

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Horst Witthöft

Dekan: Professor Dr. G. DHOM
Referent: Professor Dr. G. HEINEN

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der Promotion: 4. Juni 1970

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
I.	EINLEITUNG UND THEMASTELLUNG	3
	1. Geschichtliche Entwicklung der ovulationshemmenden Substanzen	3
	2. Themastellung	5
II.	UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK	7
	1. Chemie des Zweiphasenpräparates CG 509	7
	2. Untersuchungsgut	8
	3. Untersuchungsmethodik	9
III.	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	12
	1. Klinische Ergebnisse	14
	a. Klinische Wirksamkeit	14
	b. Nebenwirkungen	22
	2. Wirkung auf die Basaltemperatur	34
	3. Beeinflussung des Vaginalepithels	37
	4. Wirkung auf das Endometrium	41
IV.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	44
V.	ZUSAMMENFASSUNG	52
VI.	SCHRIFTTUM	55

I. EINLEITUNG UND THEMASTELLUNG

1. Geschichtliche Entwicklung der ovulationshemmenden Substanzen.

Die ersten Beobachtungen über eine zeitlich begrenzte Ovulationshemmung machte 1921 HABERLANDT (5), der im Tierversuch nachweisen konnte, daß eine temporäre hormonale Sterilisierung durch Transplantation von Ovarien schwangerer Versuchstiere auf geschlechtsreife Tiere gleicher Art möglich ist. Die Untersuchung der Ovulation wurde dem Progesteron, dem Hormon des Corpus luteum, zugeschrieben.

PINCUS und Mitarbeiter (17) konnten in den 50iger Jahren feststellen, daß orale Progesteronangaben von 3oo mg in zyklusgerechter Dosierung vom 5. bis 24. Zyklustag erforderlich sind, um die Ovulation bei der Frau zu hemmen, um eine - nach Absetzen der Behandlung - der Menstruation entsprechende hormonelle Entzugsblutung auszulösen.

BICKENBACH (1), MASSENBACH (16) und PAULICOVICS (1) demonstrierten schon früher in den 40iger Jahren, daß die Hemmung der Follikelreifung und Ovulation mit einer niedrigen aber parenteralen Verabreichung von 20 mg Progesteron - vom 7. bis 21. Tag des Zyklus -

möglich ist. Die ausschließliche Gestagenbehandlung über mehrere Zyklen hatte jedoch eine stärkere Endometriumsatrophie sowie eine hohe Zahl von Durchbruchsblutungen zur Folge. So wurden die Kombinationspräparate entwickelt, die durch eine ebenfalls oral wirksame Östrogenkomponente den gewünschten Proliferationseffekt auf die Uterusschleimhaut hatten. Da der Östrogenzusatz ebenfalls ovulationshemmend wirkt, kann die Progesterondosis erheblich niedriger angesetzt werden. Diese Östrogen-Gestagen-Kombinationen werden ganz allgemein als Ovulationshemmer bezeichnet.

Das ursprünglich von PINCUS, ROCK und Mitarbeitern (18) mitgeteilte Enovid (Searle), ebenso wie das Conovid und Conovid E, ist eine Kombination des Norethynodrel mit Mestranol. Nach günstigen Erfolgsberichten über das Enovid gelang in der Folge der pharmazeutischen Industrie die Entwicklung von weit über 1oo Gestagenen, die sich durch eine unterschiedliche antigonadotrope, östrogene, antiöstrogene, androgene und anabole Wirkung auszeichnen (8). Besonders zwei Gestagengruppen haben sich auf Grund ihrer im Vordergrund stehenden antigonadotropen Wirkung im Laufe der Jahre bewährt. Es sind die Derivate des

Progesterons und des 19-Nortestosterons. Die bekanntesten und im Rahmen der Ovulationshemmung interessierenden Derivate des 19-Nortestosterons sind das Norethynodrel, das Lynoestrenol und das Ethynodioldiacetat.

Die wichtigsten Progesteronderivate, die für die hormonale Ovulationshemmung Bedeutung haben, sind das Medroxyprogesteron, das Chlormadinonacetat und das Megestrolacetat.

Die heute gebräuchlichsten oral wirksamen Östrogene sind das 17α - Äthinylöstradiol und das Mestranol, ein 3-Methyläther des 17α- Äthinylöstradiols.

2. Themastellung.

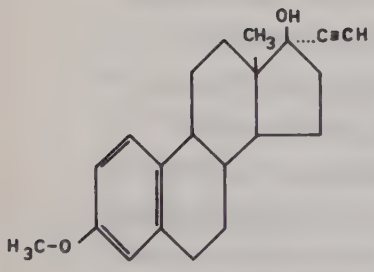
Im Rahmen der Weiterentwicklung der hormonalen Ovulationshemmung spielt in neuerer Zeit die Zweiphasentherapie eine besondere Rolle, insbesondere deshalb, weil sich hierbei theoretisch ein "physiologischerer" Aufbau des Endometriums erreichen läßt.

In der vorliegenden Arbeit sollte ein solches Zweiphasenpräparat, welches unter der Bezeichnung CG 5o9 (Grünenthal GmbH) zur Verfügung stand, im Hinblick auf die klinische Wirksamkeit überprüft werden. Gleichzeitig sollte die Beeinflussung der Uterusschleimhaut und des Vaginalepithels nach Verabreichung dieses Zweiphasenpräparates CG 5o9 bewertet werden. Die klinischen Ergebnisse ermittelten wir aus einem Kollektiv von Probandinnen, die vorwiegend exakte Basaltemperaturkurven geführt hatten. Zur exakten Registrierung der Nebenwirkungen wurden die Patientinnen regelmäßig in 4-wöchentlichen Abständen in der Hormonsprechstunde der Universitäts-Frauenklinik untersucht und dazu angehalten, bei eventuell auftretenden Nebenwirkungen die Poliklinik der Universitäts-Frauenklinik sofort aufzusuchen.

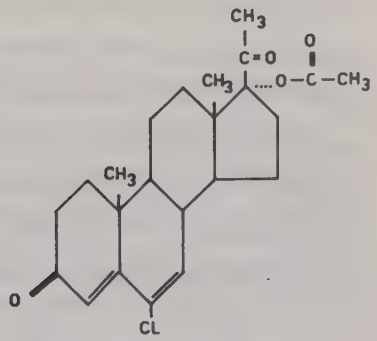
II. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

1. Chemie des Zweiphasenpräparates CG 5o9.

Für unsere klinisch - experimentellen Untersuchungen verwendeten wir das ovulationshemmende Zweiphasenpräparat CG 5o9. In Abbildung 1 sind die Strukturformeln der im Zweiphasenpräparat CG 5o9 enthaltenen Östrogenkomponente Mestranol und Gestagenkomponente Chlormadinonacetat dargestellt.



Mestranol
(17α - Äthinylöstradiol - 3 - methyläther)



Chlormadinonacetat
(6α - Chlor - Δ^6 - 17α - acetoxyprogesteron)

Abb. 1: Strukturformel von Mestranol und Chlormadinonacetat.

Die Dosierung erfolgte in dem Schema 11 + 10, das heißt, wir verabreichten 11 Tage Mestranol in einer täglichen Dosierung von o,o8 mg und anschließend für die Dauer von 1o Tagen die Östrogen - Gestagen - Kombination, und zwar in einer täglichen Dosis von o,o8 mg Mestranol und 2 mg Chlormadinonacetat.

2. Untersuchungsgut.

Im Rahmen unserer klinisch - experimentellen Untersuchungen mit dem Zweiphasenpräparat CG 5o9 überblickten wir ein Kollektiv von 156 Frauen mit insgesamt 876 behandelten Zyklen. Dieser Probandinnenkreis wurde aus dem Patientengut der Hormonsprechstunde der Universitäts-Frauenklinik, Homburg/Saar, ausgewählt. Innerhalb des Zeitraumes vom Oktober 1965 bis Dezember 1966 wurden die Probandinnen aus folgenden Indikationen der hormonellen Therapie zugeführt:

a) Kontrazeption,

b) Zyklusanomalien (sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, prämenstruelle Vorblutung, postmenstruelle Nachblutung, funktionelle Blutungen, Hypermenorrhoe, Ovulationsblutungen, Hypomenorrhoe),

c) Endometriose,

d) funktionelle Sterilität,

e) funktionelle Dysmenorrhoe.

Um die allgemeinen Nebenerscheinungen möglichst exakt zu ermitteln, wurden die Patientinnen einmal von ärztlicher Seite über die oft schwierigen Probleme, die eine ambulante Hormontherapie mit sich bringen kann, unterrichtet, und zum anderen legten wir - wie oben schon erwähnt - besonderen Wert auf Spontanangaben von Beschwerden durch die Probandinnen. Dadurch, daß alle Fälle vom gleichen Untersucher behandelt wurden, war eine annähernd objektive Erfassung der Nebenwirkungen möglich.

3. Untersuchungsmethodik.

Alle Patientinnen, bei denen die Zweiphasentherapie mit der ovulationshemmenden Substanz CG 5o9 durchgeführt wurde, wurden ambulant im Rahmen der Hormonsprechstunde der Universitäts-Frauenklinik behandelt. Wir führten bei allen Frauen in regelmäßigen Abständen gynäkologische Kontrolluntersuchungen durch. Hierbei legten wir besonderen Wert auf die genaue Führung eines Menstruationskalenders und die Aufzeichnung der Basaltemperatur. Den Frauen wurden zur Vereinfachung ihrer Eintragungen standardisierte, übersichtliche und leicht verständliche Vordrucke mitgegeben, auf die die Menstruationsblutungen nach Dauer und Stärke einzu-

tragen waren. Die tägliche Basaltemperatur war ebenfalls in dem Menstruationskalender aufzuführen. Außerdem bestand die Möglichkeit für die Patientinnen, Nebenwirkungen und die Dauer der Medikation selbst zu vermerken.

Zur Feststellung der Reaktion des Vaginalepithels durch die Medikation mit dem Zweiphasenpräparat CG 5o9 führten wir fortlaufend vaginalzytologische Untersuchungen durch. Die Vaginalabstriche wurden in regelmäßigen Abständen vor, während und nach der Therapie abgenommen. Dabei gingen wir so vor, daß wir für die Zytodiagnostik jeweils mit Watteträgern zwei Abstriche aus dem hinteren Scheidengewölbe und gelegentlich zusätzlich zur Carcinomdiagnostik mit dem Ayre-Spatel zwei Abstriche von der Portiooberfläche entnahmen. Auf Objektträgern wurden die Smears dann ausgestrichen, und es erfolgte, nachdem die Abstriche in einem Gemisch von 96 %igem Alkohol und Äther zu gleichen Teilen zwei Stunden lang fixiert waren, die Färbung nach PAPANICOLAOU.

Zur Beurteilung des Verhaltens der Uterusschleimhaut unter der Sequentialtherapie mit CG 5o9 führten wir in einer Anzahl von Fällen Strichcurettagen durch.

Methodisch gingen wir so vor, daß wir nach Anhaken der vorderen Muttermundslippe mit einer Kugelzange ohne vorherige Dilatation des Cervikalkanals mit einer entsprechend geformten Strichcurette von der vorderen und hinteren Cavumwand einen Endometriumsstreifen entnahmen. Nachdem das entnommene Material in Alkohol fixiert worden war, wurde die übliche histologische Funktionsdiagnostik des Endometriums vorgenommen. Als Färbungen kamen die Hämalaun-Färbung, die Best' sche Karminfärbung und die PAS-Färbung zur Anwendung.

III. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Die klinisch - experimentellen Untersuchungen mit dem Zweiphasenpräparat CG 5o9 führten wir an einem Gesamtkollektiv von 156 Frauen mit 876 behandelten Zyklen durch. Dabei hielten wir uns - der Art und Zusammensetzung des zu testenden Präparates entsprechend - an das Schema der Sequentialtherapie (GOLDZIEHER und Mitarbeiter (3), KAISER (12)). Methodisch gingen wir dabei so vor, daß eine 11-tägige Östrogenverabreichung (o,o8 mg Mestranol/die) vom 5. bis 15. Zyklustag und anschliessend eine 1O-tägige Gabe einer Östrogen-Gestagen-Kombination (o,o8 mg Mestranol + 2,o mg Chlormadinonacetat/die) vom 16. bis 25. Zyklustag erfolgte. Danach erfolgte in jedem Falle ein behandlungsfreies Intervall von 6 Tagen, ohne daß auf den Zeitpunkt der hormonellen Entzugsblutung Rücksicht genommen wurde. Die Abbildung 2 demonstriert unseren Modus der Zweiphasentherapie mit CG 5o9.

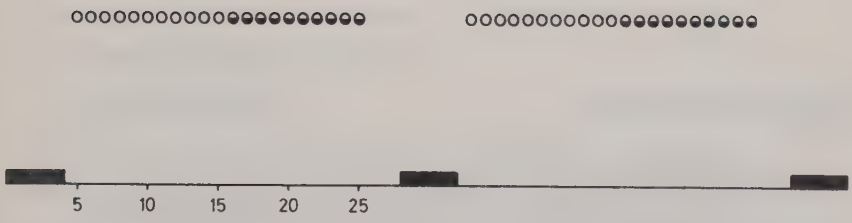


Abb. 2: Modus der Zweiphasentherapie mit CG 5o9.
O = 11 Tage o,o8 mg Mestranol
● = 1o Tage o,o8 mg Mestranol + 2 mg Chlormadinonacetat.

Der wesentliche Vorteil der Sequentialtherapie gegenüber der konventionellen Einphasentherapie liegt offenbar darin, daß stärkeren atrophischen Veränderungen des Endomentriums vorgebeugt wird und durch den Aufbau einer mehr "physiologischen" Uterusschleimhaut keine Verkürzung, Abschwächung oder sogar ein Ausbleiben der

Menstruationsblutung auftritt, wie sie bei dem zyklischen Behandlungsschema nach PINCUS beobachtet werden (HEINEN (9), HALLER (6)).

Nachfolgend soll über unsere Untersuchungsergebnisse berichtet werden.

1. Klinische Ergebnisse.

Im folgenden soll auf die klinische Wirksamkeit und die unter CG 5o9 aufgetretenen Nebenwirkungen eingegangen werden.

a. Klinische Wirksamkeit.

Wir führten die Zweiphasentherapie mit CG 5o9 an einem Kollektiv von 156 Patientinnen mit 876 Behandlungszyklen aus folgenden Indikationen durch:

1. Indikationen bei Frauen mit normaler Ovarialfunktion und
2. Indikationen bei Frauen mit bestimmten hormonalen Dysregulationen und bestimmten gynäkologischen Erkrankungen.

Die erste Gruppe beinhaltet ausschließlich Frauen, die aus Gründen des Konzeptionsschutzes behandelt wurden. Insgesamt führten wir bei 75 Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 31,o Jahren die orale Kontrazeption durch. Klinisch interessanter und bedeutungsvoller sind demgegenüber die Indikationsgebiete der zweiten Gruppe. Es handelt sich dabei im einzelnen um folgende Indikationen:

Zyklusanomalien,

wobei es sich im einzelnen um sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, prämenstruelle Vorblutung, postmenstruelle Nachblutung, funktionelle Blutungen, Hypermenorrhoe, Ovulationsblutungen und Hypomenorrhoe handelt. Das Durchschnittsalter dieser Patientinnengruppe betrug 29,6 Jahre.

Endometriose

bei 3 Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 32,3 Jahren.

Funktionelle Sterilität

bei 11 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 28,3 Jahren.

Funktionelle Dysmenorrhoe

bei 5 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 26,o Jahren.

Tabelle I: Die Indikationsgebiete der Zweiphasentherapie bei einem Kollektiv von 156 Frauen und 876 behandelten Zyklen.

Indikationen	Zahl der behandelten Frauen		Durchschnittsalter d.Patientinnen
I. Kontrazeption	75		31,o
II. Zyklusanomalien	62		29,6
1. sekundäre Amenorrhoe		18	
2. Oligomenorrhoe		6	
3. Polymenorrhoe		8	
4. prämenstruelle Vorblutung		2	
5. postmenstruelle Nachblutung		1	
6. funktionelle Blutungen		16	
7. Hypermenorrhoe		4	
8. Ovulationsblutungen		4	
9. Hypomenorrhoe		3	
III. Endometriose	3		32,3
IV. Funktionelle Sterilität	11		28,3
V. Funktionelle Dysmenorrhoe	5		26,o

Die Tabelle I veranschaulicht noch einmal die Indikationsgebiete und das jeweilige Durchschnittsalter der Frauen.
In Tabelle II soll die Altersverteilung unseres Untersuchungskollektivs im Hinblick auf die einzelnen Indikationsgebiete aufgezeigt werden.

Tabelle II: Indikationsgebiete und Altersverteilung eines Kollektivs von 156 Frauen mit Zweiphasentherapie.

Alter	Kontrazeption	Zyklusanomalien	Endometriose	funkt. Sterilität	funkt. Dysmenorrhoe
15-19	2	5	-	-	-
2o-24	13	1o	-	2	2
25-29	22	18	1	6	1
3o-34	18	11	1	1	1
35-39	15	11	1	1	1
4o-44	5	7	-	1	-
Gesamtzahl	75	62	3	11	5

Der Konzeptionsschutz war bei den Patientinnen, die das Zweiphasenpräparat CG 5o9 aus antikonzeptioneller Indikation

erhielten, offenbar vollkommen. In 3 Fällen traten Graviditäten ein, wobei es sich allerdings eindeutig um Patientenfehler und nicht um Tablettenversager handelte. Nachfolgend sollen diese drei Fälle kurz dargestellt werden:

Im 1. Fall begann die Patientin den 2. Behandlungszyklus zwei Tage später als vorgesehen, wobei außerdem die Tabletteneinnahme während der Kur nicht ganz regelmäßig war. In diesem Zyklus kam es zur Konzeption.

Im 2. Fall kam es nach angeblich regelmäßiger Tabletteneinnahme im 1. Behandlungszyklus zur Konzeption, obwohl den Patientinnen grundsätzlich vor Therapiebeginn mitgeteilt wurde, daß im 1. Behandlungszyklus der Konzeptionsschutz nicht vollkommen ist.

Im 3. Fall wurde bei dieser Patientin nach mehreren regelrecht ausgeführten Behandlungszyklen am Ende des letzten Behandlungszyklus mit CG 5o9 aus wissenschaftlichen Gründen eine Curettage durchgeführt. Danach sollte die Patientin am 5. Tag post abrasionem erneut das Zweiphasenpräparat einnehmen. Nach regelmäßiger Einnahme der ersten Tabletten setzte sie nach 11 Behandlungstagen die weitere Einnahme von CG 5o9

wegen allgemeiner Unverträglichkeit ab. Im Verlaufe dieses Zyklus erfolgte dann die Konzeption.

Die Patientinnen mit den oben im einzelnen aufgeführten Zyklusanomalien ließen unter der Therapie nach der Zweiphasenmethode eine völlige Normalisierung des Zyklusgeschehens erkennen. Über einen Dauererfolg läßt sich jedoch nichts Endgültiges aussagen, da wir nur bei 17 der 62 behandelten Frauen eine ausreichende Nachkontrolle über den Therapieerfolg haben. Dabei ist bei 11 Patientinnen ein positiver Therapieerfolg festzustellen, während bei 6 Frauen kein Dauererfolg zu verzeichnen war.

In den drei Fällen von Endometriose konnten wir bei 2 Patientinnen den Verlauf der Therapie genügend lange nachkontrollieren. Bei beiden Frauen war eine deutliche Besserung der dysmenorrhoischen Beschwerden zu vermerken. Ein objektiver Rückgang des Lokalbefundes ließ sich nicht feststellen.

Bei 5 von insgesamt 11 Frauen mit funktioneller Sterilität war eine ausreichende Kontrolle des Therapieerfolges möglich. Auch hier läßt sich über einen Dauererfolg keine endgültige Aussage treffen, wenn wir auch in 3 Fällen

sichere Ovulationen nachweisen konnten, und bei einer Patientin eine Gravidität auf Grund des Rebound-Effektes erzielt wurde. HOHLWEG (11) konnte in Tierversuchen dieses Phänomen eindeutig nachweisen. Durch die antigonadotrope Wirkung des Ovulationshemmers wird die gonadotrope Ausschüttung des Hypophysenvorderlappens gedrosselt. Nach Absetzen des Präparates erfolgt eine überschießende Inkretion von gonadotropen Hormonen, was wiederum eine Stimulation des Ovars und entsprechend eine Ovulation nach sich zieht. Bei einer der 5 Patientinnen mit funktioneller Sterilität, die genügend lange nachkontrolliert wurden, war die Therapie ohne Erfolg.

In allen Fällen von funktioneller Dysmenorrhoe ergab sich unter der Behandlung ein Schwinden der Beschwerden. In einem Fall, der ausreichend lange Nachkontrollen zuließ, stellte sich in den behandlungsfreien Zyklen ein Dysmenorrhoerezidiv ein.

Die Tabelle III demonstriert zusammenfassend die Therapieerfolge bei Anwendung der Zweiphasenmethode mit CG 509.

Tabelle III: Klinische Wirksamkeit der Zweiphasentherapie mit CG 509.

Indikationen		Zahl der behandelten Frauen	Zahl der Frauen mit ausreichender Kontrolle des Therapieerfolges	Therapieerfolg positiv	Therapieerfolg negativ
Kontrazeption		75	75	72	3
Zyklusanomalien		62	17	11	6
	sekundäre Amenorrhoe	18	5	3	2
	Oligomenorrhoe	6	2	1	1
	Polymenorrhoe	8	3	3	-
	prämenstruelle Vorblutung	2	1	-	1
	postmenstruelle Nachblutung	1	1	1	-
	funktionelle Blutungen	16	4	3	1
	Hypermenorrhoe	4	-	-	-
	Ovulationsblutungen	4	-	-	-
	Hypomenorrhoe	3	1	-	1
Funktionelle Sterilität		11	5	Ovulationen 3 Gravidität 1	1
Endometriose	Besserung der Dysmenorrhoe	3	2	2	-
	Besserung des Lokalbefundes	-	-	-	2
Funktionelle Dysmenorrhoe	unter Therapie	5		5	
	nach Therapie	-	1	-	1

b. Nebenwirkungen.

Die objektive Erfassung und Bewertung der Nebenwirkungen ist mit gewissen Schwierigkeiten verbunden, da sich eine subjektive Komponente von Seiten des Untersuchers nicht ganz ausschließen läßt. So erklärt sich auch, daß die im Schrifttum mitgeteilten Zahlen über die Häufigkeit solcher Nebenwirkungen unter Umständen recht erhebliche Differenzen aufweisen (HEINEN (9)). Die Nebenerscheinungen der ovulationshemmenden Therapie unterteilt man zweckmäßigerweise in:

1. Störungen im Zyklusverlauf;
2. allgemeine Nebenerscheinungen.

ad 1) Unter Störungen im Zyklusverlauf verstehen wir einmal Zwischenblutungen während der Behandlung und zum anderen das Ausbleiben der Abbruchblutung nach Beendigung der Therapie. Bei den Zwischenblutungen läßt sich je nach der Blutungsstärke eine leichte Schmierblutung, die sogenannte Spottingblutung, von einer starken Durchbruchsblutung unterscheiden. Durch eine Verdoppelung der täglichen Östrogen- bzw. der Östrogen-Gestagen-Dosis lassen sich diese Erscheinungen gut

beherrschen. Das völlige Ausbleiben der hormonalen Entzugsblutung nach Absetzen der Medikation liegt, abgesehen von dem für die Frauen psychisch ungünstigen Moment, natürlich nicht im Sinne der Therapie. Tritt die Entzugsblutung nicht innerhalb von 6 Tagen nach Absetzen der CG 509 - Medikation ein, so sprechen wir von einer verspäteten Blutung, und bei weiterem Ausbleiben der Blutung über den 12. Tag nach Absetzen der Medikation sprechen wir von einer "sekundären Amenorrhoe".
Unter einer verspäteten Blutung verstehen wir das Auftreten der hormonellen Entzugsblutung in dem Zeitraum vom 7. - 12. Tag nach letzter Tabletteneinnahme. Als "sekundäre Amenorrhoe" bezeichnen wir das Auftreten der hormonellen Entzugsblutung nach dem 12. Tag nach Absetzen der CG 509 - Medikation.

In Tabelle IV sind die von uns registrierten Störungen unter und nach der Sequentialtherapie mit CG 509 dargelegt.

Tabelle IV: Die Veränderungen im Zyklusverlauf unter Zweiphasentherapie.

Nebenwirkungen	bei 156 Patientinnen		in 876 Zyklen	
Durchbruchsblutung	13	8,3 %	15	1,7 %
Spotting	27	17,3 %	4o	4,6 %
"sekundäre Amenorrhoe"	14	9,o %	19	2,2 %
verspätete Blutung	58	37,2 %	88	1o,o %

Wir beobachteten in unserem Kollektiv bei 13 (8,3 %) Patientinnen in 15 (1,7 %) Zyklen Durchbruchsblutungen. Bei 27 (17,3 %) Frauen traten in 4o (4,6 %) Zyklen Spottingblutungen auf. In 14 (9 %) Fällen und 19 (2,2 %) behandelten Zyklen kam es zu einer "sekundären Amenorrhoe", während sich bei der erheblichen Anzahl von 58 (37,2 %) Frauen in 88 (1o,o %) Behandlungszyklen eine verspätete Blutung einstellte.

Weiterhin war für uns in diesem Zusammenhang von Interesse, in welchem zeitlichen Verhältnis die Entzugsblutungen zum Behandlungsende standen. So wurde in Abb. 3 auf der Ordinate die Anzahl der Zyklen in Prozent eingetragen, in denen die hormonale Entzugsblutung nach Absetzen des Zweiphasenpräparates eintrat. Auf der Abszisse sind die Tage nach Absetzen der Sequentialtherapie vermerkt.

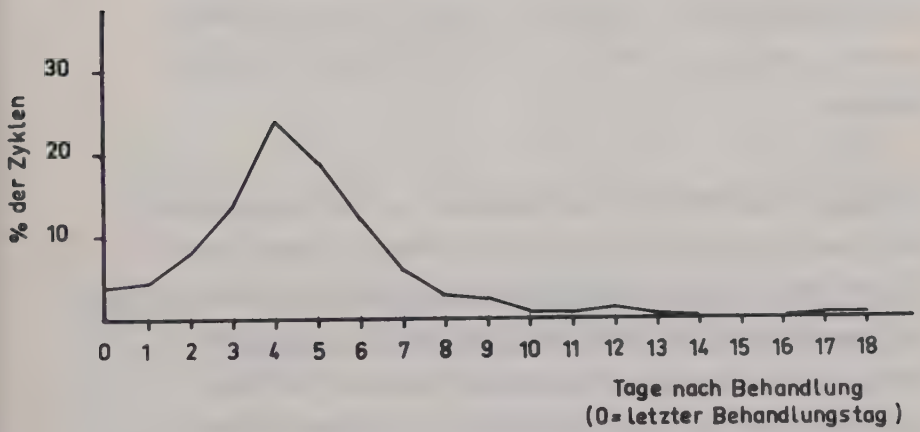


Abb. 3: Zeitpunkt der Entzugsblutungen nach Absetzen der Zweiphasentherapie.

Bei 4 % der Zyklen trat am letzten Behandlungstag die Abbruchblutung ein. Das Maximum der Entzugsblutungen liegt, wie aus der Kurve ersichtlich ist, am 4. Tag nach Behandlungsende. Weiter ist aus der Kurve die verhältnismäßig große Anzahl der verspäteten Blutungen zu ersehen. Der Zeitpunkt der Abbruchblutungen variierte also zwischen dem Tag der letzten Tabletteneinnahme und dem 18. Tag nach Therapieende. In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß sowohl die verspätete Blutung als auch die sogenannte "sekundäre Amenorrhoe" mit einem gewissen Vorbehalt bewertet werden müssen, da in jedem Falle der erneute Behandlungszyklus am 7. Tag nach Absetzen der Medikation begonnen wurde. Hierdurch kommt es möglicherweise zu einer theoretisch möglichen Verschiebung der Entzugsblutung.

Um einen guten Überblick zu gewinnen, in welchem Abschnitt des Behandlungszyklus die Blutungsstörungen lagen, sind in Abbildung 4 die Durchbruchsblutungen und in Abbildung 5 die Spottings in Form von Säulendiagrammen aufgezeichnet. Sowohl bei den Durchbruchsblutungen als auch bei den Spottings läßt sich eine Häufung der Blutungsstörungen am Zyklusende feststellen, wobei das Maximum der Durchbruchsblutungen am 20. und das der Spottings am 19. Zyklustag liegt.

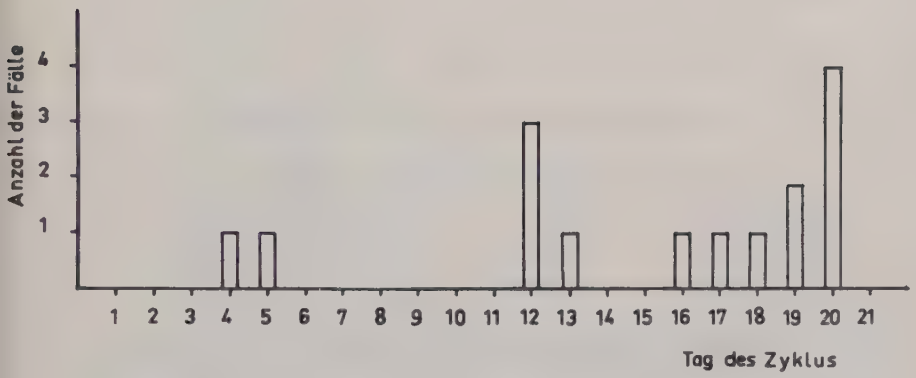


Abb. 4: Zeitpunkt der beobachteten Durchbruchsblutungen unter Zweiphasentherapie mit CG 509.

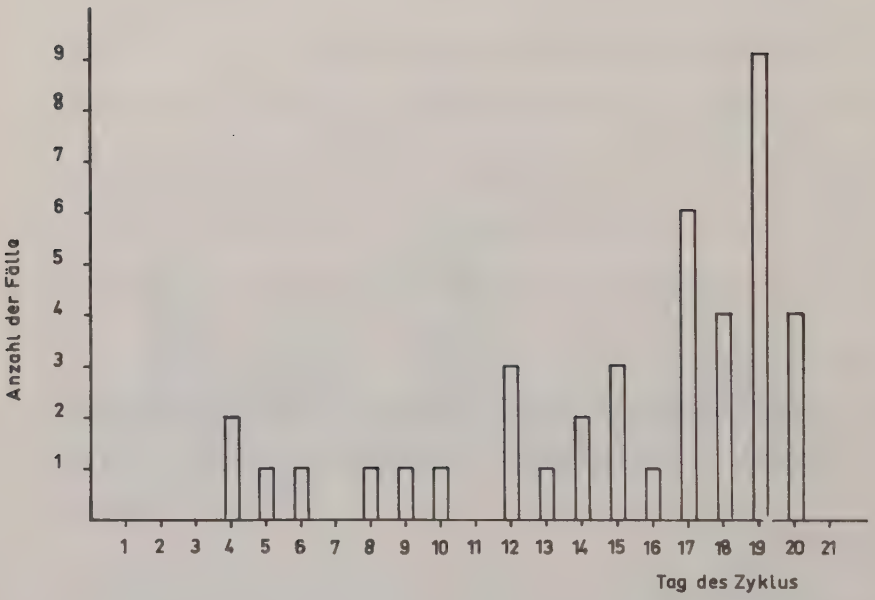


Abb. 5: Zeitpunkt der beobachteten Spottings unter Zweiphasentherapie mit CG 509.

Außerdem ließ sich feststellen, daß die Zwischenblutungsfrequenz im ersten Behandlungszyklus am höchsten liegt und mit fortschreitender Behandlungsdauer abnimmt. Für das Auftreten der Zwischenblutungen läßt sich nach HALLER (6) folgende Möglichkeit einer Erklärung finden: Die exogen zugeführten Hormonmengen reichen bei Drosselung der endogenen Ovarialhormonproduktion bei diesen Patientinnen nicht aus, um den frühzeitigen partiellen oder vollkommenen Abbruch der Uterusschleimhaut zu verhindern. Die endogene hormonale Ausgangslage und der individuelle Hormonmetabolismus dürften auch sicher eine Rolle spielen.

Von gewisser Bedeutung ist im Rahmen der hormonalen Ovulationshemmung der Einfluß des verabreichten Ovulationshemmers auf die Dauer der hormonellen Entzugsblutung. In Tabelle V und Abbildung 6 ist die Dauer der Entzugsblutungen nach der Zweiphasentherapie mit CG 509 demonstriert. Aus diesen Aufstellungen geht hervor, daß die Dauer der Abbruchblutungen zwischen 1 bis zu 12 Tagen beträgt, wobei verteilungsmäßig eine Spitze mit einer Blutungsdauer von 4 Tagen erreicht wird. In Prozent auf die Zyklen umgerechnet bedeutet das, daß in 31,3 % die Abbruchblutung 4 Tage anhielt.

Tabelle V: Blutungsdauer nach Anwendung der Zweiphasentherapie mit CG 509.

Blutungsdauer in Tagen	nach Zweiphasentherapie (% Zyklen)
1	1,78 %
2	5,52 %
3	14,95 %
4	31,27 %
5	28,12 %
6	10,86 %
7	4,81 %
8	0,53 %
9	0,53 %
10	0,71 %
11	0,53 %
12	0,17 %

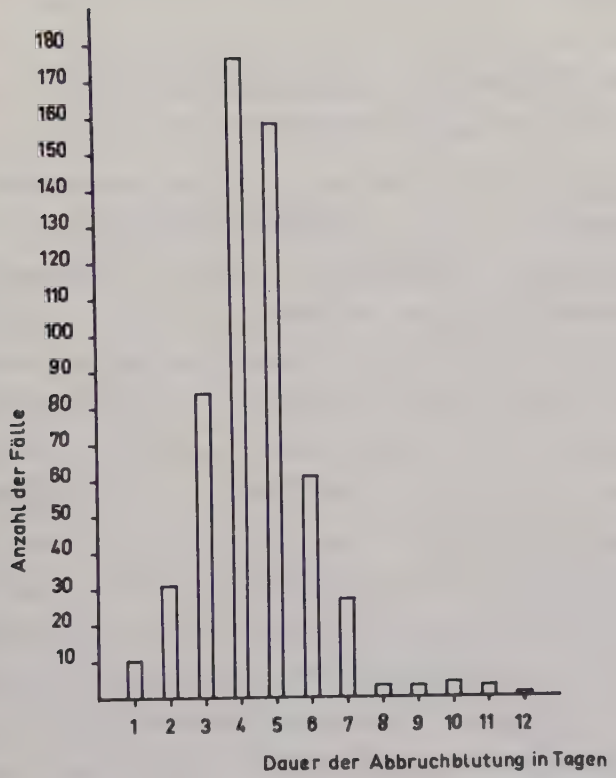


Abb. 6: Dauer der Abbruchblutungen nach Zweiphasentherapie mit CG 509.

ad 2) Außer Störungen im Zyklusverlauf war uns die Erfassung der allgemeinen Nebenerscheinungen besonders wichtig. In Tabelle VI sind die allgemeinen Nebenerscheinungen unter der Zweiphasentherapie mit CG 509 zusammengestellt:

Tabelle VI: Die Häufigkeit der allgemeinen Nebenerscheinungen unter Zweiphasentherapie mit CG 509.

Nebenerscheinungen	Zweiphasentherapie bei 156 Patientinnen		Zweiphasentherapie in 876 Zyklen	
Magen-Darm-Symptome	29	18,58 %	37	4,15 %
Mastodynie	8	5,12 %	14	1,58 %
Nervosität	3	1,92 %	5	o,56 %
Unterleibsschmerzen	2	1,28 %	4	o,45 %
Kopfschmerzen	6	3,84 %	7	o,78 %
Herzbeschwerden	1	o,64 %	1	o,11 %
Schwindel	4	2,56 %	5	o,56 %
Fluor	8	5,12 %	8	o,9o %
Beinsyndrom	6	3,84 %	8	o,9o %
Akne	1	o,64 %		
Allergie	7	4,48 %		
Chlosma uterinum	-	-		
Ikterus	-	-		
Gewicht: Zunahme	7	4,48 %		
Gewicht: Abnahme	1	o,64 %		
Libido: Zunahme	-	-		
Libido: Abnahme	1	o,64 %		
Absetzen des Präparates wegen Unverträglichkeit	9	5,76 %		

Unter den Nebenerscheinungen stehen die Magen-Darm-Symptome mit 18,58 % bezogen auf 156 Patientinnen und mit 4,2 % bezogen auf die behandelten Zyklen an erster Stelle. Unter dieser Magen-Darm-Symptomatik verstehen wir allgemeine Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Durchfälle. Als nächsthäufige Nebenerscheinungen, wenn auch mit deutlichem Abstand zu den gastrointestinalen Erscheinungen, traten Mastodynie und Fluorbeschwerden auf. Desweiteren beobachteten wir bei 4,48 % der Patientinnen das Auftreten eines allergischen Exanthems. Eine Gewichtszunahme, worunter wir eine Zunahme des Ausgangsgewichtes auf über 3 kg verstehen, ließ sich bei 4,48 % der Patientinnen feststellen. Das Auftreten eines Beinsyndroms beobachteten wir bei 3,84 % der Frauen, allerdings konnte in keinem Fall ein thrombotischer Prozeß nachgewiesen werden. Ebenso fanden sich in unserem Untersuchungskollektiv weder ophthalmologische Störungen noch ließ sich ein Ikterus oder ein Chloasma uterinum nachweisen. Wenn diese Angaben naturgemäß mehr oder weniger eine gewisse Subjektivität beinhalten, so möchten wir glauben, daß das sogenannte Absetzen des Präparates wegen "Unverträglichkeit" einen besonderen Wertmesser für die Akzeptabilität eines Ovulationshemmers darstellt. In unserem Kollektiv haben insgesamt 9 Patientinnen (5,76 %) das Präparat wegen allgemeiner Unverträglichkeit abgesetzt.

2. Wirkung auf die Basaltemperatur.

Die regelmäßige und fortlaufende rektale Messung der morgendlichen Körpertemperatur vor dem Aufstehen ist auch heute noch die einfachste Möglichkeit zur Feststellung der Ovulation. Diese Methode läßt natürlich nur eine retrospektive Beurteilung des Ovulationstermines zu. Dennoch bleibt das Verhalten der Basaltemperatur für die Beurteilung der Wirksamkeit einer ovulationshemmenden Behandlung von besonderem Interesse, da sich aus dem Basaltemperaturverlauf unter Umständen Durchbruchsovulationen erkennen lassen. Zum anderen ist in wissenschaftlicher Hinsicht die Beeinflussung der Basaltemperatur im Verlauf der Gestagenverabreichung bedeutungsvoll.

In der zweiten Zyklushälfte steigt im normalen biphasischen Zyklus nach der Ovulation die morgendliche Aufwachtemperatur auf Grund des thermogenetischen Effektes des vermehrt gebildeten Progesterons um 1/2 bis 1 Grad Celsius an. Zum Zeitpunkt der Ovulation läßt sich ein leichtes Absinken der Temperatur unter das Niveau der Temperatur der ersten Zyklusphase beobachten. In den

folgenden ein bis zwei Tagen steigt dann die Körpertemperatur über die Temperaturwerte der Proliferationsphase hinaus und hält sich auf einem 1o bis 12 Tage dauernden Hyperthermie-Plateau, um kurz vor Einsetzen der Menstruation - entsprechend dem Absinken der Progesteronausschüttung - wieder abzufallen. Bei einer vollkommenen ovulationshemmenden Behandlung ist zu erwarten, daß die Basaltemperaturkurve monophasisch verläuft. Das ist auch in überwiegendem Maße der Fall. Da jedoch die synthetischen Gestagene eine mehr oder minder starke thermogenetische Wirkung haben, führen in einem gewissen Prozentsatz der Fälle die Gestagengaben zu einem Anstieg der Basaltemperatur bei selbstverständlich dennoch gewährleisteter Ovulationsunterdrückung. Die Kurve verläuft dann bis zum Zyklusende monophasisch und hypertherm. Bei der ovulationshemmenden Zweiphasentherapie können verschiedene Verlaufsformen der Basaltemperatur in Erscheinung treten: Ein biphasischer Basaltemperaturverlauf, wenn es zu einer Durchbruchsovulation kommt, eine allmähliche Hyperthermie, wobei die Basaltemperatur in Zyklusmitte treppenförmig bis zum hyperthermen Niveau ansteigt. Hierbei besteht sowohl die Möglichkeit eines verzögerten thermogenetischen Effektes als auch die Möglichkeit einer erfolgten Ovulation.

Der monophasisch hypertherme Basaltemperaturverlauf, der besonders häufig bei der konventionellen Ovulationshemmung aber auch gelegentlich bei der Zweiphasenmethode zu beobachten ist.

Der monophasisch hypotherme Verlauf, der wohl am häufigsten auftritt, und als Zeichen der Anovulation zu werten ist.

Das Auftreten einer Hyperthermie in unmittelbarem Zusammenhang mit der Gestagenzufuhr in der zweiten Zyklushälfte. Dabei handelt es sich um die ausgesprochene thermogenetische Wirkung des verabreichten Gestagens.

In Tabelle VII sind die verwertbaren Basaltemperaturmessungen unter der Zweiphasentherapie mit CG 509 zusammengestellt.

Tabelle VII: Verhalten des Basaltemperaturverlaufes unter Zweiphasentherapie mit CG 509 bei 54o Zyklen.

Zahl der durchgemessenen Zyklen	Verhalten des Basaltemperaturverlaufes				
	biphasisch	allmähliche Hyperthermie	monophas. hypertherm.	monophas. hypotherm.	Hyperther bedingt d Gestagen
54o	1,7 %	0,7 %	9,1 %	83,7 %	4,9 %

In dem Kollektiv von insgesamt 54o exakt durchgemessenen Zyklen fand sich in 1,7 % ein biphasischer Verlauf, der stets in ersten Behandlungszyklen beobachtet wurde. Eine allmähliche Hyperthermie beobachteten wir in o,7 %, einen monophasisch hyperthermen Verlauf in 9,1 %, einen monophasisch hypothermen Verlauf in 83,7 % und eine durch Gestagen bedingte Hyperthermie in 4,9 % der Zyklen.

3. Beeinflussung des Vaginalepithels.

Wir führten bei unserem Behandlungskollektiv Scheidenabstrichuntersuchungen in bestimmten Abständen durch, um die Wirkung des Zweiphasenpräparates CG 509 auf das Vaginalepithel zu beurteilen. Insgesamt führten wir bei unserem Patientinnengut 58 vaginalzytologische Untersuchungen durch. Die Tabelle VIII demonstriert unter anderem die Anzahl und den Zeitpunkt der zytologischen Untersuchungen unter der Zweiphasentherapie. Wie aus der Tabelle hervorgeht, konzentrieren sich die Smearabnahmen zum Ende des Behandlungszyklus und auf die nachfolgenden Tage kurz vor der hormonellen Entzugsblutung.

Tabelle VIII: Anzahl und Zeitpunkt der zytologischen und histologischen Untersuchungen unter Zweiphasentherapie mit CG 509.

Zyklustag	Zytologische Untersuchungen	Histologische Untersuchungen
1. - 4.	2	1
5. - 9.	6	1
1o. - 14.	14	1
15. - 19.	5	-
2o. - 24.	1o	3
über 25.	21	5
Zusammen:	58	11

Im allgemeinen fanden sich im Verlaufe des Zyklus noch folgende Veränderungen des vaginalen Zellbildes:
Bis zum 7. Zyklustag (3. Behandlungstag) war das typische Bild der frühen Follikelphase mit vorwiegend basophilen Superfizialzellen und Intermediärzellen mit bläschenartigen Kernen zu erkennen.
Ab 8. Zyklustag (4. Behandlungstag) konnte man in allen

Fällen bis zum 15. Zyklustag (11. Behandlungstag) einen guten Östrogeneffekt beobachten, der im Abstrichbild durch überwiegend eosinophile Oberflächenzellen mit pyknotischen Kernen und großen Intermediärzellen imponierte. Lediglich in zwei Fällen war kein wesentlicher Östrogeneffekt festzustellen, was in einem Fall möglicherweise auf eine fehlerhafte Tabletteneinnahme zurückzuführen ist.

In dem Zeitabschnitt vom 16. bis 25. Zyklustag (12. bis 21. Behandlungstag) und den nachfolgenden Tagen fand sich ausnahmslos eine ausgeprägte Progesteronwirkung, wobei ein Stärkerwerden im Verlauf der Therapie zu bemerken war. Der Östrogeneffekt war bis auf zwei Fälle, in denen die Follikelhormonwirkung nur als mäßig anzusehen war, allgemein als gut zu bezeichnen. Ein atrophisches Zellbild oder eine Androgenwirkung im Smearbild konnten wir in keinem Falle feststellen. Ebenso ließen sich keine carcinomverdächtigen Zellen in unserer zytologischen Untersuchungsreihe nachweisen. Die Abbildung 7 demonstriert das Smearbild ein Tag nach Absetzen der CG 509 - Therapie (26. Zyklustag).

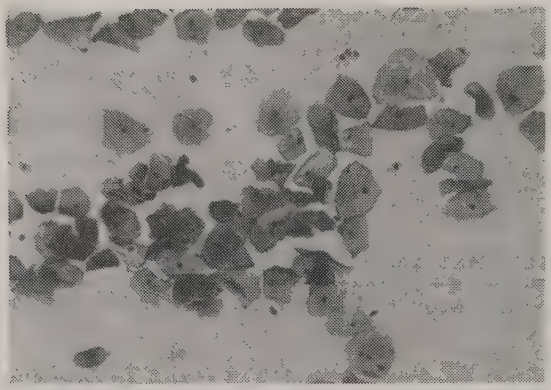


Abb. 7: Pat. Nr. 22, Präp. Nr. 19135, vaginales Zellbild ein Tag nach Absetzen der CG 509 - Medikation (26. Zyklustag). Färbung nach PAPANICOLAOU, Vergr. 1oo x

Die Abbildung 8 zeigt den zytologischen Abstrich vier Tage nach Absetzen der CG 509 - Medikation (28. Zyklustag) kurz vor Eintreten der Entzugsblutung.

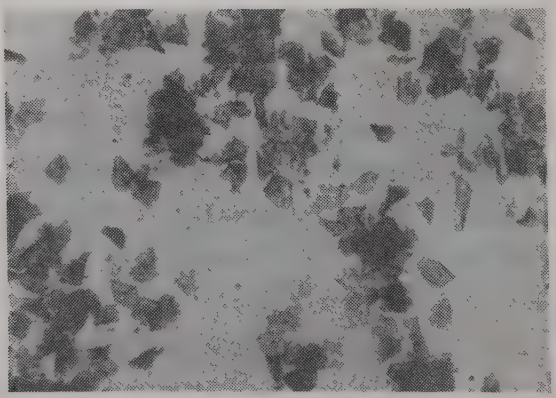


Abb. 8: Pat. Nr. 38, Präp. 19231, vaginales Zellbild vier Tage nach Absetzen der CG 509 - Medikation (28. Zyklustag). Färbung nach PAPANICOLAOU, Vergr. 1oo x

4. Wirkung auf das Endometrium.

Zum Studium der Veränderungen der Uterusschleimhaut durch das verabreichte Präparat CG 509 führten wir in einigen Fällen unseres Behandlungsgutes histologische und histochemische Untersuchungen des Endometriums durch. Die Tabelle VIII zeigt neben Anzahl und Zeitpunkt der zytologischen Untersuchungen die histologischen Untersuchungen des Endometriums an. Im einzelnen fanden sich unter der Zweiphasentherapie mit CG 509 nachfolgende Endometriumsbefunde:

Am 5. Zyklustag (1. Behandlungstag) fand sich ein Endometrium in beginnender Proliferation mit geringem Stromaödem, ein Bild, das der frühen Proliferationsphase entspricht.
Am 12. Zyklustag (8. Behandlungstag) sahen wir ein gut proliferiertes Endometrium mit teilweise etwas erweiterten Drüsen. In dem Zeitraum von 2o. bis 24. Zyklustag (16. bis 2o. Behandlungstag) war in zwei Fällen ein geringgradig geschrumpftes Endometrium zu beobachten.
In einem dritten Fall aus diesem Zeitraum (19. Behandlungstag) konnten wir eine gut proliferierte und umgewandelte Uterusschleimhaut mit Sekretionszeichen erkennen.
Typische Bilder für den 26. Zyklustag, also den ersten Tag nach Abschluß der Therapie, zeigen die Abbildungen 9 und 1o.

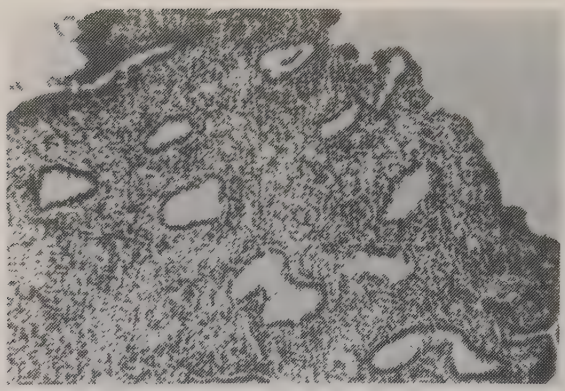


Abb. 9: Pat. Nr. 22, Präp. 5313, Endometrium ein Tag nach Absetzen der CG 509 - Medikation. Hämalaunfärbung, Vergr. 1oo x

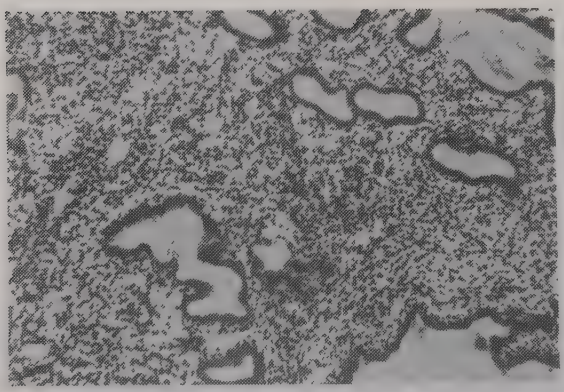


Abb. 1o: Pat. Nr. 12, Präp. Nr. 5354, Endometrium ein Tag nach Absetzen der CG 509 - Medikation. Hämalaunfärbung, Vergr. 1oo x

Das stellenweise gut proliferierte Endometrium zeigte eine deutliche Umwandlung, die etwa dem 16. bis 18. Tag eines unbehandelten ovulatorischen Zyklus entspricht. Es kann demnach festgestellt werden, daß zu Behandlungsende und auch in den Tagen danach vor Eintritt der Entzugsblutung niemals ein vollständig transplantiertes Endometrium vorgelegen hat. Andererseits konnten wir in unseren Fällen keine Zeichen einer beginnenden Endometriumsatrophie nachweisen.

IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

In der vorliegenden Arbeit führten wir klinisch - experimentelle Untersuchungen mit einem ovulationshemmenden Zweiphasenpräparat durch, wobei neben der klinischen Wirksamkeit besonderer Wert auf die Nebenwirkungen gelegt wurde. Außerdem sollte die Wirkung des Zweiphasenpräparates auf den Basaltemperaturverlauf, die Beeinflussung des Vaginalepithels und der Uterusschleimhaut durch entsprechende zytologische und histologische Untersuchungen studiert werden.

Die Verabreichung des Zweiphasenpräparates CG 509 erfolgte in einem von uns gewählten und oben dargelegten Modus. Die Untersuchungen führten wir an einem Gesamtkollektiv von 156 Frauen mit insgesamt 876 Behandlungszyklen durch, wobei die Therapie aus nachfolgenden kontrazeptiven und therapeutischen Indikationen durchgeführt wurde:

1. Kontrazeption
2. Regelanomalien
3. Endometriose
4. Funktionelle Sterilität
5. Funktionelle Dysmenorrhoe.

Abgesehen von 3 Fällen, in denen es auf Grund von Patientenfehlern zur Konzeption kam, war der Konzeptionsschutz bei den Patientinnen, die wegen antikonzeptioneller Indikationen behandelt wurden, vollkommen.

Unter der Sequentialtherapie mit dem Präparat CG 509, das allgemein eine hohe orale Wirksamkeit zeigte, konnte bei den Patientinnen, die sich auf Grund von Regelanomalien in unserer Behandlung befanden, eine völlige Zyklusnormalisierung erzielt werden. Bei den 62 Patientinnen mit Regelanomalien ließ sich in allen Fällen eine Normalisierung des Zyklusgeschehens während der Therapie mit CG 509 feststellen. Eine endgültige Aussage über einen Dauererfolg nach Absetzen der Therapie war zum Zeitpunkt des Abschlusses der vorliegenden Arbeit nicht möglich, da der erforderliche Beobachtungszeitraum nach Absetzen der Therapie in der Mehrzahl der Fälle zu gering war. Bei 3 Patientinnen mit Endometriose schwanden unter der Therapie die dysmenorrhoischen Beschwerden. Eine objektive Besserung des Lokalbefundes der Endometriose konnte nicht erhoben werden. Wenn auch ein Befundrückgang im Hinblick auf ein Schwinden der lokalen Endometrioseherde nicht zu beobachten war, so ist doch die ganz erhebliche Besserung der dysmenorrhoischen Beschwerden als

ein recht erfreulicher Effekt zu werten.
Unter der Behandlung mit CG 509 kam es bei 11 Fällen mit funktioneller Sterilität infolge eines anovulatorischen Zyklusgeschehens zu einer Zyklusnormalisierung. Bei 5 Patientinnen war eine ausreichende Kontrolle des Therapieerfolges durchzuführen, wobei bei 3 Patientinnen sichere Ovulationen festzustellen waren, während in einem Fall der Therapieerfolg negativ blieb. Bei einer Patientin mit funktioneller Sterilität kam es nach der Behandlung mit CG 509 zur Konzeption. Schließlich ließ sich bei 5 Fällen mit funktioneller Dysmenorrhoe unter der Zweiphasenbehandlung eine völlige Beschwerdefreiheit erzielen.

Von besonderem Interesse war für uns die Erfassung der Nebenwirkungen im Rahmen der Zweiphasentherapie mit CG 509. Dabei unterscheiden wir zweckmäßigerweise einmal Störungen im Zyklusverlauf und zum anderen allgemeine Nebenwirkungen.

Die Quote der Durchbruchsblutungen lag bei 1,7 % und die der Spottingblutungen bei 4,6 % bezogen auf 876 Behandlungszyklen. GOLDZIEHER, BECERRA, GUAL, LIVINGSTON, MAQUEO, MOSES und TIETZE (4) veröffentlichten in ihrem Erfahrungsbericht die Ergebnisse über die Zweiphasentherapie in Mexico City, San Antonio und Columbus, in denen Durchbruchs-

blutungen und Spottings zusammengefaßt in 2,6o % der Zyklen auftraten. Diese Angabe läßt erkennen, daß unsere Ergebnisse praktisch in fast derselben Größenordnung liegen. Vergleicht man bisher veröffentlichte Statistiken über Untersuchungen mit ovulationshemmenden Einphasenpräparaten (3, 7, 19, 2o, 21), so findet man mit 1,3 bis 30,0 % Durchbruchsblutungen und Spottings Werte, die doch eine erhebliche Diskrepanz zu den Zahlen, die unter der Behandlung nach der Sequentialtherapie angegeben sind, aufweisen. Demzufolge scheint nach unseren Ergebnissen und denen von GOLDZIEHER und Mitarbeitern die Zwischenblutungsfrequenz unter der Zweiphasentherapie signifikant niedriger zu sein. Die Durchbruchsblutungen und Spottings traten vorwiegend am Zyklusende auf und erreichten ein Optimum am 20. bzw. 19. Tag des mit CG 509 behandelten Zyklus. Gleichzeitig ließ sich feststellen, daß die Zwischenblutungsfrequenz am höchsten im ersten Behandlungszyklus ist. KAISER (12, 13) und RICE-WRAY (22) machten ebenfalls wie wir die Beobachtung, daß mit zunehmender Behandlungsdauer die Zwischenblutungsfrequenz deutlich abnimmt.

Der Zeitpunkt der Entzugsblutung nach Absetzen des Präparates variierte zwischen dem Tag der letzten Tabletten-

einnahme und dem 18. Tag nach Therapieende. Das Optimum der Abbruchblutungen lag am 4. Tag nach Absetzen des Präparates. Die Blutungsdauer war nach der Zweiphasenbehandlung mit CG 509 eindeutig verlängert. In knapp 6o % der Zyklen lag das Optimum der Blutungsdauer bei 4 bis 5 Tagen. Diese Zahl deckt sich mit der von GOLDZIEHER et al. (4) bei ihren Untersuchungen angegebenen durchschnittlichen Blutungsdauern von 4,8 Tagen. Hier ist also eine Zunahme der Blutungsdauer zu verzeichnen, im Gegensatz zu Erfahrungen, die bei der zyklischen Verabreichung eines ovulationshemmenden Einphasenpräparates in Form einer deutlichen Abnahme der Blutungsdauer gemacht wurden (HALLER und KIRCHHOFF (7), MAQUEO und Mitarbeiter (15)).

Eine "sekundäre Amenorrhoe", d.h. ein Auftreten der Entzugsblutung nach dem 12. Tag nach Absetzen der CG 509-Medikation, trat bei unseren Untersuchungen in 2,2 % der Zyklen auf und lag damit innerhalb der Grenzen, die in anderen Veröffentlichungen über ovulationshemmende Therapie angegeben sind (2, 2o, 22, 24). GOLDZIEHER gibt bei seinen Versuchen mit der Sequentialtherapie 4,3o % Amenorrhoen an, wobei unklar bleibt, ob in dieser Zahl die sogenannten verspäteten Blutungen inbegriffen sind.

Die allgemeinen Nebenerscheinungen unter der Zweiphasentherapie mit CG 509 waren in unserem Untersuchungskollektiv auffallend gering. Im allgemeinen handelt es sich bei diesen Nebenerscheinungen um Symptome, die in der Frühschwangerschaft auftreten, und wofür im Rahmen der Ovulationshemmung nach unserer Meinung insbesondere das zugeführte Östrogen verantwortlich ist. Die CG 509-Medikation mußte wegen allgemeiner Unverträglichkeit bei 5,76 % der Frauen abgesetzt werden. An sonstigen Nebenerscheinungen, die sich mit zunehmender Behandlungsdauer zurückbildeten, stand die Magen-Darm-Symptomatik an erster Stelle. Neben Mastodynie, Fluor, Unterleibsschmerzen, Beinsyndrom, Nervosität, Schwindel, Kopfschmerzen und Allergie ließen sich in einem geringen Prozentsatz der Fälle Libidoabnahme, Herzbeschwerden, Akne und Gewichtsabnahme nachweisen. Eine Gewichtszunahme von über 3 kg konnte bei 4,48 % der Frauen festgestellt werden. Ophthalmologische und thrombotische Erkrankungen ließen sich nicht feststellen. Ebenso konnte das Auftreten eines Ikterus nicht beobachtet werden.

Das Verhalten des Basaltemperaturverlaufes unter der Sequentialtherapie mit CG 509 ließ in 85,7 % der Zyklen einen monophasisch hypothermen Verlauf erkennen. Anderer-

seits sahen wir in 9,1 % der Zyklen einen monophasisch hyperthermen Verlauf, in 4,9 % der Zyklen eine durch zugeführtes Gestagen bedingte Hyperthermie, in o,7 % der Zyklen eine allmähliche Hyperthermie und in 1,7 % der Zyklen einen biphasischen Verlauf. Dabei muß festgestellt werden, daß die biphasischen Verlaufsformen ausschließlich in den ersten Behandlungszyklen auftraten, in denen bekanntlich Durchbruchsovulationen auftreten können.

Die vaginalzytologischen Untersuchungen unter der Verabreichung des Zweiphasenpräparates CG 509 ließen im Verlaufe des Behandlungszyklus im allgemeinen solche Veränderungen erkennen, die der exogenen Hormonzufuhr entsprachen. So sahen wir am Ende der Behandlungszyklen vorwiegend vaginale Zellbilder mit ausgeprägter Gestagenwirkung bei gleichzeitig gutem Östrogeneffekt. Atrophische bzw. androgene Smearbilder ließen sich nicht nachweisen. Außerdem konnten carcinomverdächtige Zellen nicht beobachtet werden.

Die histologischen Untersuchungen des Endometriums unter der Zweiphasenmedikation mit CG 509 ergaben in den ersten Behandlungstagen eine deutlich proliferierte

Uterusschleimhaut. Zum Behandlungsende bzw. einige Tage nach Absetzen der Therapie ließ sich vorwiegend ein umgewandeltes Endometrium mit Zeichen von Sekretion erkennen, welches etwa dem 16. bis 18. Tag eines normalen ovulatorischen Zyklus entsprach. Atrophische Endometriumsveränderungen, wie wir sie früher unter der konventionellen Einphasentherapie beobachtet haben, ließen sich nicht feststellen. Dabei entsprechen unsere Untersuchungsergebnisse bisher vorliegenden Befunden anderer Autoren (RICE-WRAY, MAQUEO, GOLDZIEHER und Mitarbeiter (23, 15, 4)), die Zweiphasenpräparate anderer Zusammensetzung angewendet hatten.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über klinisch - experimentelle Untersuchungen in der hormonalen Ovulationshemmung mit der Sequentialmethode an einem Untersuchungskollektiv von 156 Frauen mit 876 Behandlungszyklen berichtet. Als Zweiphasenpräparat kam Mestranol und Mestranol - Chlormadinonacetat in der Modifikation 11 + 1o mit einem nachfolgenden behandlungsfreien Intervall von 6 Tagen zur Anwendung. Dabei betrug in der ersten Behandlungsphase die tägliche Östrogendosis o,o8 mg Mestranol und in der zweiten Phase die tägliche Östrogen - Gestagen - Dosis o,o8 mg Mestranol und 2,o mg Chlormadinonacetat.

Im Rahmen von fortlaufenden Kontrolluntersuchungen wurden klinische Wirksamkeit und die Nebenwirkungsfrequenz des Zweiphasenpräparates sorgfältig überprüft. Dabei zeigte sich, daß der Konzeptionsschutz, abgesehen von 3 Patientinnenfehlern, in allen anderen Fällen vollkommen war. Der Einsatz der Zweiphasentherapie bei therapeutischen Indikationen wie bestimmten Zyklusstörungen, Endometriose, funktioneller Sterilität und funktioneller Dysmenorrhoe ließ zumindest unter der Behandlung eine völlige Zyklusnormalisierung bzw. eine Beschwerdefreiheit erkennen.

Eine endgültige Aussage über den Dauererfolg kann in der vorliegenden Arbeit nicht gegeben werden.

In weiteren Untersuchungen sollte die Wirkung des Zweiphasenpräparates CG 509 auf den Basaltemperaturverlauf studiert werden. Außerdem wurden zytologische und histologische Untersuchungen vorgenommen, um die Beeinflussung der Vaginal- und Uterusschleimhaut unter der Sequentialtherapie zu erfassen. Der Basaltemperaturverlauf zeigte unter der Behandlung vorwiegend einen monophasisch hypothermen Verlauf. Neben anderen weniger bedeutungsvollen Verlaufsformen der Basaltemperatur fand sich lediglich in 1,7 % der Zyklen ein biphasischer Verlauf, der allerdings nur in ersten Behandlungszyklen beobachtet werden konnte. Die vaginalzytologischen Untersuchungen ließen am Ende der Sequentialtherapie, also nach 21-tägiger Behandlung, ein Vaginalzellbild mit ausgeprägter Gestagenwirkung und gleichzeitig gutem Östrogeneffekt erkennen. Die histologischen Untersuchungen des Endometriums ergaben am Ende der Sequentialtherapie Endometriumsveränderungen, die dem 16. bis 18. Tag eines normalen Zyklus entsprachen.

Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen kann festgestellt werden, daß sich das Zweiphasenpräparat CG 509 durch eine gute Verträglichkeit und eine geringe Nebenwirkungsfrequenz auszeichnet, und der Einsatz dieser modifizierten Sequentialmethode sowohl zu den antikonzeptionellen und therapeutischen Indikationen einen Fortschritt und eine Bereicherung in der hormonalen Ovulationshemmung darstellt.

VI. SCHRIFTTUM

1. BICKENBACH, W. u. E. PAULIKOVICS: Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau. Zbl. Gynäk. 68, 153 (1944)

2. GESENIUS, H.: Empfängnisverhütung. Verlag Urban u. Schwarzenberg, Berlin-München, 1959, 2.Aufl.

3. GOLDZIEHER, J.W., J. MARTINEZ-MANAUTOU, N.B. LIVINGSTON, L.E. MOSES and E. RICE-WRAY: The use of sequential estrogen and progestin to inhibit fertility. Western J. surg. 71, 187-190 (1963)

4. GOLDZIEHER, J.W., C. BECERRA, C. GUAL, N.B. LIVINGSTON, M. MAQUEO, L.E. MOSES: New oral contraceptive Sequential estrogen and progestin. Amer.J.Obstet.Gynec. 90, 404 (1964)

5. HABERLANDT, L.: Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers. Münch.med.Wschr. 68, 1577-1578 (1921)

6. HALLER, J.: Ovulationshemmung durch Hormone. G. Thieme-Verlag, Stuttgart, S.98 - 102, 1965

7. HALLER, J. und H. KIRCHHOFF: Zur Frage der Kontrazeption, Teil II: Hormonale Kontrazeption. Der Internist 5, 242-246 (1964)

8. HEINEN, G.: Klinische Grundlagen der hormonalen Ovulationshemmung. Med.Welt 9, 419-426 (1965)

9. HEINEN, G.: Über "Ovulationshemmer". Hippokrates 2, 53-6o (1967)

1o. HEINEN, G.: Hormonale Ovulationshemmung mit Ovulen. Med. Welt 1964, 2631-2634

11. HOHLWEG, W.: Experimentelle Grundlage zur Erklärung des Rebound-Phänomens. Acta endocr. 51, 537 (196o)

12. KAISER, R.: Hormonale Ovulationshemmung - Methoden, Indikationen, Nebenwirkungen, Ergebnisse. Dtsch.med.Wschr. 88, 2325-233o (1963)

13. KAISER, R.: Vorverlegung, Verzögerung und Hemmung der Ovulation. Verh. 35. Tagung Dtsch.Ges. Gyn., München 1964. Archiv Gynäk.

14. MAQUEO, M., E. PEREZ-VEGA, J. GOLDZIEHER, J. MARTINEZ-MANAUTOU, H. RUDEL: Comparison of the endometrial activity of 3 synthetic progestins used in fertility control. Amer.J.Obstet. Gynec. 85, 427-432 (1963)

15. MAQUEO, M., C. BECERRA, H. MUNGUIA and J.W. GOLDZIEHER: Endometrial histology and vaginalcytology during oral contraception with sequential estrogen and progestin. Amer.J.Obstet.Gynec. 9o, 395 (1964)

16. MASSENBACH, W., FRHR. v.: Über die unzweckmäßige Anwendung von Corpus - luteum - Hormon. Dtsch.med.Wschr. 67, 513 - 515 (1941)

17. PINCUS, G.: Acta endocr. Suppl. 28, 18 (1956)

18. PINCUS, G., J. ROCK, R. GARCIA, E. RICE-WRAY, M. PANIAGUA, and I. RODRIGUEZ: Fertility control with oral medication. Amer. J. Obstet. Gynec. 75, 1333 - 1346 (1958)

19. PINCUS, G.: Fertility control by endocrine agents. Acta endocr. 47-5o, 135-138 (1959-196o)

2o. PINCUS, G., C.R. GARCIA, M. PANIAGUA, and J. SHEPARD: Ethynodiol diazetate as a new, highly potent oral inhibitor of ovulation. Science 138, 439-44o (1962)

21. RICE-WRAY, E., J.W. GOLDZIEHER, and A. ARANDA-ROSELL: Oral progestins in fertility control, a new comparative study. Fert.Steril. 14, 4o2-4o9 (1963)

22. RICE-WRAY, E.: Die Anwendung der 19-Norsteroide zur Konzeptionsverhütung. Vortrag: Dtsch.Ges.f.Ehe u. Familie e.V. Pro Familia, Berlin, März 1962

23. RICE-WRAY, E., A. ARANDA-ROSELL, M. MAQUEO, and J.W. GOLDZIEHER: Comparison of the long - term endometrial effect of synthetic progestins used in fertility control. Amer.J.Obstet.Gynec. 87, 429 (1963)

24. SWYER, G.I.M.: Zur oralen Konzeptionsverhütung. Med.Mitt. (Schering) 23, 3 - 6 (1963)

LEBENSLAUF

Am 17. Dezember 1941 wurde ich als Sohn des Kinderarztes Dr.med. Carl-Heinz Witthöft und seiner Ehefrau Edelgard Witthöft, geborene Brenning, in Jena/Thüringen geboren.

Von 1948 bis zu unserer Flucht 1952 nach Hamburg war ich in der Volksschule in Jena eingeschult. Ab 1954 bis 1955 besuchte ich zunächst die Oberschule in Hamburg-Rahlstedt und anschließend das Ratsgymnasium in Goslar, wo ich am 1o.3.1962 die Reifeprüfung ablegte.

Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1962 an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken, wo ich am 2.5.1963 die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand und am 13.4.1965 die ärztliche Vorprüfung ablegte.
Am 13.8.1968 bestand ich vor dem Ausschuß für die ärztliche Prüfung in Homburg/Saar das medizinische Staatsexamen.

Seit dem 1.11.1968 bin ich an den Städtischen Krankenanstalten GOSLAR als Medizinalassistent tätig.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr.med. G. HEINEN meinen verbindlichsten Dank sagen für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte freundliche Unterstützung und Beratung.

Bönecke - Druck - Clausthal - Zellerfeld Postfach 29